

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE 575

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René FAURE

Né le 16 septembre 1910 à Pierre-Châtel (Isère)

Contribution à l'Etude Analytique

DES

BASES PHYSIOLOGIQUES

DES PRINCIPALES METHODES

DE DOSAGE BIOLOGIQUE

DE L'ACETYLCHOLINE

Président : M. SOULA, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René FAURE

Né le 16 septembre 1910 à Pierre-Châtel (Isère)

Contribution à l'Etude Analytique

DES

BASES PHYSIOLOGIQUES
DES PRINCIPALES METHODES
DE DOSAGE BIOLOGIQUE
DE L'ACETYLCHOLINE

Président : M. SOULA, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE AMÉDÉE LEGRAND

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1940

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	FISSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOLLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIÉ.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) ..	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS ..	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY.....	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique Médicale.
BRULÉ	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIÂN	
MOREAU	
PIEDELIEVRE	} Clinique Obstétricale.
SIZARY	
DUVOIR	
GASTINEL	

MM.

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	
QUENU	} Clinique Obstétricale.
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS CHÉRIS

*Avec toute mon affection et ma grande
reconnaissance pour le gros effort
qu'exigèrent mes études, dans les con-
ditions qui furent les miennes.*

A MA SOEUR

Affectueusement.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR

A MES PARENTS ET AMIS

A M. LE DOCTEUR SOULA

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

INTRODUCTION

D'innombrables travaux viennent sans cesse enrichir notre connaissance du rôle physiologique de l'acetylcholine. Mais il reste encore beaucoup à apprendre à son sujet et plus d'un point capital reste dans la pénombre.

Il n'est pas toujours aisé de mesurer l'importance de sa participation. Nous n'en voulons pour preuve, par exemple, que les difficultés rencontrées en ce sens à propos de l'évaluation des quantités de ce produit, capables d'assurer la transmission de l'influx nerveux. Aucune méthode chimique ne s'est montrée d'une sensibilité suffisante pour évaluer les doses infinitésimales qui doivent intervenir dans un phénomène aussi délicat.

Et cette difficulté du dosage de l'acetylcholine était un obstacle suffisant pour arrêter les progrès des chercheurs ou fausser leur interprétation. Il était donc nécessaire de s'adresser à des procédés beaucoup plus pénétrants.

Telle est la génèse du principe du dosage biologique de l'acetylcholine.

Tel est aussi le but de ce modeste travail où nous nous proposons de rapporter, dans une vue d'ensemble, l'essentiel des résultats acquis sur cette question.

Pour cela nous envisagerons successivement :

— les bases physiologiques des méthodes de dosage biologique de l'acetylcholine ;

— les tests biologiques employés dans les principales méthodes de dosage biologique de l'acetylcholine.

LES BASES PHYSIOLOGIQUES DES MÉTHODES DE DOSAGE BIOLOGIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Dès 1914, le célèbre physiologiste anglais DALE, précisait que l'acétylcholine est douée de deux ordres de propriétés.

1° *Des propriétés muscariniques*, caractérisées par du ralentissement cardiaque avec diminution de l'amplitude des contractions, de l'hypotension ; augmentation du tonus de la musculature intestinale et utérine.

2° *Des propriétés nicotiniques* caractérisées par de la contracture des muscles volontaires énnervés des mammifères, du muscle droit de l'abdomen de la grenouille, du muscle énnervé de sangsue.

Telles sont les diverses propriétés qui ont été mises à profit par les auteurs pour mettre au point une méthode de dosage biologique de l'acétylcholine.

L'acétylcholine exerce ses actions à de très faibles doses, mais avec une précision variable suivant l'organe envisagé et, pour un même organe, suivant l'espèce animale à laquelle on s'est adressé.

Il importe donc d'étudier en détail chacun de ces effets et d'indiquer à propos de chacun d'eux les conditions qui provoquent la meilleure réponse et le matériel d'expérience qui réagit avec le plus de fidélité.

LES TESTS BIOLOGIQUES EMPLOYÉS DANS LES PRINCIPALES MÉTHODES DE DOSAGE BIOLOGIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Il ne saurait être question d'essayer d'envisager ici l'étude des différents textes biologiques dont sont issues les principales méthodes de dosage de l'acétylcholine dans l'ordre chronologique de leur découverte.

Désireux d'exposer les faits aussi clairement que possible, nous les grouperons en un certain nombre de paragraphes correspondant chacun aux actions dominantes de l'acétylcholine telles que nous les avons énumérées dans notre introduction.

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'acétylcholine est un remarquable hypotenseur et pour étudier cet effet, divers animaux ont été proposés. De l'ensemble des travaux de DALE, HUNT, EULÉR, Jeanne LÉVY, GADDIEM, résultent deux faits :

1° Le chat est l'animal d'expérience le plus sensible à l'action hypotensive de l'acétylcholine. Il suffit, en effet, d'une dose de 2/1.000 et même de 1/1.000 de milligramme par kilog de poids poussée par voie veineuse pour obtenir une hypotension nette et prolongée.

2° Les plus beaux effets à ces doses s'observent chez le chat anesthésié à l'éther ou par des barbituriques, animal chez lequel la tension artérielle présente le précieux caractère de rester élevée pendant la narcose.

Mais ces résultats ne sont utilisables pour établir une technique de dosage qu'à la condition d'observer un protocole d'injection très précis. La substance est injectée dans la jugulaire ou la fémorale. La dose liminaire à employer par injection est diluée dans 1 cc. de sérum physiologique. On pratique ainsi une série d'injections toutes les 5 minutes, poussées avec la même vitesse, 15 secondes à chaque fois. On arrive ainsi à déterminer la dose étalon suffisante (0,2 à 18 pour un chat de 3 à 4 kgs) pour provoquer une hypotension faible, mais nette et toujours égale à chaque injection.

Dès lors, on peut doser l'acétylcholine contenue dans une solution donnée en recherchant la quan-

tité de celle-ci qu'il faut injecter à l'animal pour provoquer chez lui une hypotension égale à celle de la solution étalon.

A cette méthode, séduisante par sa simplicité, on doit faire le reproche de représenter une erreur moyenne de l'ordre de 15 % qui grève assez lourdement sa précision.

Cependant, elle a repris de ses droits à la suite des expériences de Jeanne LÉVY et L. ŒLSZYCKA sur le chien chloralosé, préalablement sensibilisé par l'injection du sulfate d'ésérine à la dose de 0,1 mgr. A la suite de cette injection sensibilisante, l'acétylcholine à doses extrêmement faibles parvient à provoquer une hypotension brève mais constante.

Ces auteurs ont pu parvenir par ce procédé à doser des quantités d'acétylcholine de l'ordre de 0,5 γ à 1 γ .

ACTION SUR LE CŒUR ISOLÉ

Le test biologique de choix est ici le cœur isolé de grenouille sur lequel l'acétylcholine exerce un effet inhibiteur direct caractérisé par du ralentissement du rythme cardiaque et de la diminution de l'amplitude des contractions.

C'est aussi le premier test biologique employé pour l'étude de l'acétylcholine par HUNT et de TAVEAU en 1906, bientôt suivis par FUHNER et LœURI.

Le cœur de grenouille est extrêmement sensible et répond à des doses extrêmement faibles d'acétylcholine, de l'ordre de $1,10^{-9}$ à $1,10^{-8}$. Mais les difficultés pour en déduire un procédé de dosage fidèle tiennent à plusieurs causes sur lesquelles il est nécessaire d'insister.

En premier lieu, le tissu cardiaque contient une cholestérinose qui détruit l'acétylcholine. Or, on peut obvier à cet inconvénient par le sulfate d'éserine qui empêche cette destruction. C'est la raison pour laquelle, à la concentration de $1,10^{-4}$ le sulfate d'éserine renforce nettement la sensibilité de la méthode.

En second lieu, de très nombreuses substances présentes dans les extraits de tissus, en particulier des acides et les ions potassium en très petite quantité produisent une action analogue à celle de l'acétylcholine, tandis que d'autres perturbent la réaction et notamment les ions Ca de l'histamine par leur effet contraire, c'est-à-dire en exerçant sur le cœur de grenouille une action inotrope positive.

Le cœur isolé d'escargot n'avait d'abord donné à HALPERN et CORTEGGIANI que des résultats peu inté-

ressants au point de vue qui nous occupe. La sensibilité du cœur à l'acétylcholine n'était que de 1 pour 20.000. Il faut bien dire que les recherches de ces auteurs n'étaient nullement orientées dans le sens de la découverte d'une méthode de dosage biologique de l'acétylcholine.

BOUCHET, VINCENT et JULLIEN, en 1939, montrèrent que cette hyposensibilité du cœur isolé d'escargot n'était qu'apparente. En effet, HALPERN et CORTEGGIANI n'avaient expérimenté que les résultats obtenus par une solution de la substance versée sur le cœur isolé.

Par une technique de perfusion spéciale, les auteurs que nous venons de citer montrèrent que, la drogue agissant par voie interne, le cœur lui est d'une très grande sensibilité. C'est ainsi qu'en présence d'une dose infime de sulfate d'éserine, ils ont pu observer un arrêt du cœur d'escargot pour une concentration d'acétylcholine égale à 1 pour 100 millions.

ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ

L'organe est d'une sensibilité variable suivant l'espèce animale sur laquelle il a été prélevé et les auteurs préconisent des choix très divers.

L'acétylcholine agit sur l'intestin isolé en provoquant une élévation de ce tonus.

On peut considérer, d'après l'opinion moyenne des expérimentateurs que c'est l'intestin isolé de cobaye qui répond le mieux à cette action et pour des concentrations en acétylcholine de l'ordre de $1,10^{-9}$.

Mais il est difficile d'en conclure sans réserve à un procédé de dosage. En effet, dans les liquides biologiques habituellement proposés à l'analyse existent de nombreuses substances actives, sur l'intestin et en particulier la « substance tissulaire P » d'EULER et GADDUM qui a une action stimulante superposable à celle de l'acétylcholine.

D'autre part, l'éserine produisant elle-même une augmentation du tonus intestinal, ne peut pas être utilisée pour sensibiliser l'organe à l'action de l'acétylcholine.

Enfin, l'intestin renferme lui-même, à l'état normal une assez forte proportion d'acétylcholine.

C'est l'ensemble des raisons pour lesquelles les physiologistes ont cherché à découvrir des intestins d'animaux dont la sensibilité à l'acétylcholine soit plus spécifique.

Dans cet ordre d'idée, Jeanne LÉVY et MICHEL ont proposé pour le dosage biologique de la drogue,

le duodénum de rat. Le dosage peut se faire par la méthode comparative habituelle entre les effets de la solution étalon et ceux de la solution proposée

Mais on sait qu'il y a, au niveau de la musculature intestinale antagonisme entre les effets de l'acétylcholine et de l'adrénaline.

Or, Berheim, en 1934, a montré que cet antagonisme est quantitatif.

Telle est l'origine d'un autre procédé de dosage de l'acétylcholine, procédé biologique indirecte comme on le voit.

ACTION SUR L'UTÉRUS ISOLÉ

L'acétylcholine exerce sur l'utérus isolé de cobaye une action contracturante nette ainsi que l'a bien montré, l'un des premiers, FUHNER.

On opère dans la pratique sur une corne utérine isolée de cobaye vierge maintenu à 37° dans un bain de Tyrode oxygéné.

L'utérus répond par une contraction lorsque la concentration du bain est de $1,10^{-6}$ à $1,10^{-7}$ et il est détruit par une solution de sulfate d'atropine à concentration égale.

Mais ici encore, on voit de nombreuses substan-

ces imiter de très près l'action de l'acétylcholine et en particulier l'histamine qui agit à la concentration de $2,10^{-7}$ à $1,10^{-8}$; l'analogie se complète du fait que l'action de l'histamine est également supprimée par l'atropine.

Quoi qu'il en soit des méthodes de dosages, absolument identiques à celles que nous avons décrites plus haut, on été préconisées à partir de ce test biologique.

ACTION SUR LE MUSCLE GASTROCHÉMIEN ÉNERVÉ DE CHAT

FRANCK, KAUFFMANN, DALE et GASSER ont montré que l'acétylcholine provoquait la contracture des muscles des Mammifères après dégénérescence des nerfs moteurs.

Le protocole opération est assez spécial pour que nous le rappellions. Il y a d'abord un temps préparatoire : on sectionne aseptiquement le nerf sciatique du chat qu'on se propose d'utiliser une semaine avant le second temps, et durant laquelle la dégénérescence des filets nerveux du muscle se produira.

Il y a ensuite le temps d'isolement proprement dit du muscle : l'animal chlorasé étant maintenu en

respiration artificielle, après ligature puis section des vaisseaux qui l'irriguent, à l'exception des deux artères iliaques externes, et des veines ; on isole le muscle gastrochémien, sans le détacher complètement de l'organisme auquel le relie encore les deux artères ménagées. Enfin, 3 manœuvres successives restent à exécuter.

1° Arroser continuellement le muscle par une solution de Ringer chaud ;

2° Par voie veineuse, on injecte 0,2 mmgr. d'éserine pour sensibiliser le muscle à l'action de l'acétylcholine ;

3° Par voie sous-cutanée, on injecte 5 mmgr. d'atropine pour abolir les effets vasomoteurs de l'acétylcholine.

A la suite de quoi, les solutions dont on doit déterminer la teneur en acétylcholine sont injectées dans le bout central de l'artère iliaque externe de la patte normale de l'animal.

Cette méthode est sensible puisque des doses de 0,1 γ à 0,2 γ de la drogue provoquent des réactions mesurables.

Elle présente le très gros avantage d'être spécifique vis-à-vis de l'acétylcholine.

Mais, par contre, elle présente l'inconvénient

grave qui en limite l'usage de nécessiter une préparation très délicate et très longue qui restreint d'autant sa portée pratique.

ACTION SUR LE MUSCLE DROIT DE L'ABDOMEN ISOLÉ
DE RANA ESCULENTA

Si RIESSER découvrit l'effet contractivant de l'acétylcholine sur ce muscle isolé de la grenouille, c'est à CHANG et GADDUM que l'on doit l'application pratique au dosage biologique de la drogue.

La technique est exactement la même que celle que nous avons rappelée à propos de l'emploi de la corne utérine de cobaye isolée.

La sensibilité est assez poussée : 10, ⁻⁷.

Enfin, la spécificité est suffisante pour justifier l'emploi de cette méthode de dosage du produit.

Action sur le muscle dorsal isolé de la sangsue

Le muscle dorsal de sangsue préalablement éseriné est d'une extrême sensibilité à l'acétylcholine. Il en est résulté une méthode de dosage biologique

du plus haut intérêt et qui est certainement et de loin la plus utilisée à l'heure actuelle.

Nous emprunterons aux remarquables travaux du Docteur DASTUGUE auxquels nous nous sommes référés, la description extrêmement précise qu'il a faite de la technique à employer.

« La sangsue, placée sur sa face dorsale, est
« fixée sur une planchette de liège. Deux coups de
« ciseaux partant des commissures labiales parta-
« gent la sangsue en 2 parties, ventrale et dorsale.
« Seule, la partie antérieure de la portion dorsale
« est conservée car l'expérience a montré que le seg-
« ment dorsal antérieur est le plus sensible à l'acé-
« tylcholine. La chaîne nerveuse et les viscères ont
« disparu avec l'enlèvement de la partie centrale.
« On s'assure qu'il n'en reste pas de trace. On sup-
« prime pour plus de sûreté la tête de l'animal, éli-
« minant ainsi les ganglions cérébroïdes qu'il est
« difficile d'arracher totalement et le muscle dorsal
« est suspendu dans une solution de Ringer pour
« grenouille, préparée suivant les indications de
« Wachkolder avec un pH voisin de 7,1. »

Rappelons la remarque très intéressante de FLEISCH, SIBUL et KÄELIN : la sensibilité des muscles dorsaux des sangsues, atteint son degré le plus élevé

lorsque ce muscle est coupé en deux dans le sens longitudinal. Cela tient probablement au fait que dans ces conditions la vitesse de diffusion et la profondeur de pénétration de l'acétylcholine sont plus grandes.

« Enfin, un courant d'oxygène arrivant bulle à bulle assure l'aération du milieu. Ce courant d'oxygène est indispensable pour obtenir une sensibilité satisfaisante de la préparation. »

Là encore cette sensibilité du muscle dorsal de la grenouille est nettement augmentée par le sulfate d'éserine à la dose de 1 pour 50.000.000.

Dans la pratique, cette méthode de dosage est tellement sensible qu'elle permet de doser des quantités extrêmement faibles d'acétylcholine correspondant à des concentrations de 1 pour 200.000.000 et même de moins de 1 pour 400.000.000, résultats remarquables auxquels sont parvenus certains expérimentateurs.

CONCLUSION

Nous avons voulu limiter notre sujet strictement à la révision des bases physiologiques du dosage biologique de l'acétylcholine et de la technique des méthodes de dosages qui en découlent.

A propos de chacune d'elle, nous avons dégagé, pour apprécier sa valeur, les inconvénients d'une part, les avantages d'autre part. Il ne suffisait pas, en effet, de constater la sensibilité particulière d'un test. Il fallait critiquer la nature et la fidélité de cette sensibilité par la recherche, de ses causes, des éléments qui pouvaient la contrarier, de ceux qui, au contraire, pouvaient l'affiner au bénéfice de sa précision. Cette dernière question fait du reste l'objet de travaux très poussés de la part de nombreux chercheurs. Ces efforts soulignent le travail passionnant de ce chapitre de la connaissance de l'acétylcholine qui est encore loin d'être complète. Intervenant à doses infinitésimales dans des phénomènes physiologiques d'une importance considérable, on comprend la raison de toutes ces expérimentations dans

la recherche des méthodes de dosage biologique de l'acétylcholine dont nous avons rapporté les plus précises et les plus éprouvées dans cette courte analyse.

Vu : Le Doyen,

Pour l'Assesseur, le Doyen,

BAUDOUIN.

Vu : Le Président,

M. SOULA.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Vu et permis d'imprimer :

G. ROUSSET.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGID-BONVALET et MINZ. — Sensibilisation par la vitamine B₁ de l'intestin isolé du rat et de l'appareil circulatoire du chat à l'action de l'acétylcholine. — C.R. Soc. biol. 1937, 126, p. 982.
2. ALIERI et LITTARDI. — Action de l'acétylcholine sur les échanges gazeux des rats éserinés. — Arch. Int. Pharm. et Ther. 1937, 56, p. 238.
3. BACQ et FREDERICQ. — Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome. — Essai d'identification du médiateur chimique libéré dans la membrane nictitante du chat par l'excitation du sympathique. — Arch.Int.Physiol. 1935, 40, p.297.
4. BACQ. — Nouvelles observations sur l'acétylcholine et la choline estérase chez les invertébrés. — Arch. Int. Physiol. 1937, 44, p. 174.

5. BACQ et COPPEE. — Action de l'ésérine sur la préparation neuro-musculaire du simoncle de la sangsue. — C.R. Soc.Biol. 1937, 45, p.244.
6. BARRY. — Les effets de l'acétylcholine chez le lapin décapsulé et atropiné. — C. R. Soc. Biol. 1937, 124, p. 1208.
7. BAYER et WENSE. — Influence de l'histamine sur l'action de l'acétylcholine. — Arch. f. exp. Path. u. Parham. 1936, 182, p. 533.
8. BEAUVALLLET. — L'automatisme de l'intestin d'Escargot. — C. R. Soc. Biol. 1937, 125, p. 959.
9. BEAUVALLLET. — Modification du tonus de l'intestin grêle de pigeon sous l'influence de l'acétylcholine et de l'ésérine. — C. R. Soc. Biol. 1937, 126, p. 1128.
10. BERNHEIM. — Interaction de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'intestin grêle isolé de divers animaux. — J. Pharm. exp. Thér., 1934, 51, p. 68.
11. BESANÇON (J.-L.). — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. Thèse doct. ès Sciences, Paris, Masson, 1929.
12. BINET et PERLÈS. — Etude du cœur de l'escar-

got isolé de l'organisme. Presse Médicale, 1929, p. 1141.

13. BLUM (J.-O.). — Contribution à l'étude de l'acétylcholine dans le sang. — Arch. Int. Physiol. 1938, 46, p. 36.
14. BRISCOE. — Antagonisme entre curarine et acétylcholine. — J. Physiol. 1936, 87, p. 425-428.
15. BROUN et BEAUNE. — Sur l'action nicotinique de l'acétylcholine. C.R. Soc. Biol. 1936, 121, p. 1589.
16. BROWN et DALE. — Réactions du muscle normal de mammifère à l'acétylcholine et à l'ésérine. — J. Physiol. 1936, 87, p. 394-424.
17. CLARCK. — L'antagonisme de l'acétylcholine par l'atropine. J. Physiol. 1926, 61, p. 547-556.
18. CLARCK. — La réaction entre l'acétylcholine et les cellules musculaires. — Journal of Physiol. 1927, 64, p. 123-743.
19. DASTUGUE. — Action de quelques anesthésiques sur le tonus du muscle dorsal de sangsue et sur sa sensibilité à l'acétylcholine. — C. R. Soc. biol. 1936, 121, p. 220.

20. DASTUGUE. — Contribution expérimentale à l'étude du muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif biologique de l'acétylcholine. — *Clermont Médical*, 1936, 29, p. 15.
21. DASTUGUE. — A propos du dosage biologique de l'acétylcholine dans le sang. — *Bull. des Docteurs en Pharmacie*, 1938, 4, p. 97.
22. DEMOOR. — Le mécanisme humoral du travail automatique de l'intestin. — *Arch. Intern. Physiol.* 1938, 42, p. 425.
23. DODEL et DASTUGUE. — Etude pharmacodynamique du muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif biologique de l'acétylcholine. — *Bull. soc. Pharm.* 1937, 44, p. 145.
24. FELDBERG. — Action de l'atropine sur les effets de l'histamine et de l'acétylcholine sur la pression sanguine. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1939, 159, p. 724-736.
25. FLEISCH, SIBUL et KAELIN. — De l'apparition de l'acétylcholine dans le sang. — *Arch. Intern. Physiol.* 1936, 44, p. 24.
26. FREDERICQ et BACQ. — Dissociation par l'atropine des actions inotrope et chronotrope de l'acétylcholine sur l'oreillette droite de la tortue. — *C.R. Soc. Biol.* 1934, 116, p. 647.

27. FREUD et UGLDERT. — Synergisme de l'ésérine et de l'acétylcholine. — Arch. Internat. Pharm et Thér. 1936, 52, p. 238-244.
28. GAUTRELET, CORTEGGIANI, KASWIK et SERFATY. Du mécanisme de la sensibilisation du muscle de sangsue par l'ésérine, vis-à-vis de l'acétylcholine. — C.R. Soc. Biol. 1936, 122, p. 337-381.

